

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

1127

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Moïse SCHONBERG

Né le 6 Août 1914, à Paris

La Vitamine B₁
et ses
applications thérapeutiques
en neurologie

Président : M. TANON, Professeur

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ
11 et 13, Rue de l'École de Médecine
PARIS

—
1939

7511

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Moïse SCHONBERG

Né le 6 Août 1914, à Paris

La Vitamine B₁ et ses applications thérapeutiques en neurologie

Président : M. TANON, Professeur

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ

11 et 13, Rue de l'École de Médecine

PARIS

1939



LE DOYEN TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie Médicale.	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINI
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
	LEREBOULLET.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	Clovis VINCENT.
Clinique d'Assistance Médico-Sociale	N...
	HAZARD
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MILON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) .. Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 J. BEZANÇON Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DE GENNES Pathologie médicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVY Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiâtrie.
 MENEGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS... Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.

HEITZ-BOYER ... Pathologie chirurgicale
 LARDENNOIS Pathologie chirurgicale
 LE LORIER Obstétrique.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale
 VANDESCAL Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ...	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLE- RY - RADOT			
SEZARY			
	Clinique obstétricale.		
MM.			
ECALLE			
METZGER			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Eucation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Conseiller technique sanitaire
au Ministère de la Santé Publique
Inspecteur Général des Services Techniques
d'Hygiène à la Préfecture de Police
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'ex-
pression de nos sentiments respec-
tueux et reconnaissants.*

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Monsieur le Professeur CARNOT

Monsieur le Professeur GREGOIRE

Monsieur le Professeur GUILLAIN

Monsieur le Professeur GOUGEROT

Monsieur le Professeur Agrégé ECALLE

Monsieur le Professeur MARION

Depuis plusieurs années, la littérature mondiale signale les effets favorables obtenus par la Vitamine B₁ dans le traitement des diverses affections neurologiques.

Trois étapes marquent l'histoire de la Vitamine B.

La première se situe à la fin du siècle dernier quand Eykmann, médecin hollandais attaché aux pénitenciers des Indes néerlandaises, et les auteurs japonais ont découvert que la polynévrite aviaire, analogue à la polynévrite béribérique, était due à l'emploi exclusif de riz décortiqué.

Cette constatation d'une haute portée historique puisqu'elle a définitivement consacré la notion de maladies par carence, a permis en même temps de tirer une conclusion thérapeutique fertile, à savoir : l'utilité de l'administration aux sujets atteints de béribérin de polissures de riz et, plus tard, de levure de bière, tous deux riches en principes curatifs béribériques.

La deuxième étape est marquée par les travaux de Casimir Funk, qui en 1912 a créé le terme de « Vitamine » pour désigner les substances qu'il supposait être des amines et dont il mit en évidence l'importance capitale dans l'alimentation.

Dorénavant, tout régime équilibré en ce qui concerne ses constituants chimiques et la richesse calorique qu'il apporte à l'organisme devait être complété par l'adjonction de substances à apport calorique insignifiant, mais dont la présence est nécessaire pour le maintien des fonctions organiques vitales.

Funk a pu extraire des levures de bière et des polissures de riz le facteur B et le traitement du béribéri comprenait à cette époque ces mêmes substances.

La troisième étape, toute récente, est marquée par le démembrement de la vitamine B.

Les recherches de M^{me} Randoïn-Simonnet, Lecoq, Kühn et des auteurs américains ont permis de distinguer à l'heure actuelle dans le complexe B plusieurs vitamines particulières :

1° *La Vitamine B1*

ou chlorhydrate de thiamine de Jansen;
au chlorhydrate d'aneurine de Donath,

dont Williams réalisa la synthèse en 1935, est un facteur antinévrétique et antibériberique et un régulateur du métabolisme des hydrates de carbone; il est caractérisé physiquement par son absorption facile par la terre à foulon, sa thermolabilité et son alcalinolabilité.

Les principales sources : son de riz, graines, levures, légumes, fruits, tissu hépatique et muscle cardiaque.

2° Vitamine B2

ou Lactoflavine de Kühn;

ou Riboflavine de Wagner-Jauregg,

dont Kün réalisa la synthèse en 1934.

Ce serait un facteur de croissance cellulaire et un principe oxyréducteur présent dans toutes les cellules.

Elle est caractérisée physiquement par son alcalinostabilité et sa thermolabilité. Ses sources : végétaux, levures, œufs, foie.

Vitamine P.P. ou Pellagra préventive que Goldberger a retiré du foie.

C'est un facteur antipellagreu chez l'homme et prévenant le blacktongue chez le chien.

Elle est caractérisée par sa lente absorption par terre à foulon, sa stabilité à la chaleur et son alcalinostabilité.

3° *La Vitamine B3*, ou facteur W de Williams, est un facteur de croissance et antiparalytique par le pigeon.

Ses sources : levures, fruits à noyau, malt, foie.

4° *La Vitamine B4* est un facteur antiparalytique pour le rat et le poulet.

Ses sources : herbe sèche, germe de blé, rein, cervelle.

5° *La Vitamine B5* est un facteur de maintien de poids pour le pigeon.

Ses sources : levures, ferments.

6° *La Vitamine B6*, facteur antipellagroïde pour le rat.

Ses sources : foie et rein.

7° *La Vitamine B7*, facteur protégeant le pigeon des troubles du tractus gastro-intestinal.

Source : Sonde Riz.

Le facteur G des Américains comprend l'ensemble des Vitamines B en dehors de la Vitamine B1.

Actuellement, les vitamines B3, B4, B5, B6 et B7 n'ont qu'un intérêt biologique, et l'on n'a pu réaliser leur synthèse.

La vitamine B1 demeure, de tous les complexes B., le facteur le plus important, tant par ses propriétés biologiques que par son intérêt thérapeutique.

I. VITAMINE B1.

A. SON ISOLEMENT.

Serdell, dès 1913, eut l'ingénieuse idée d'utiliser une terre à foulon absorbant très rapidement la vitamine B1, laquelle se trouve ainsi séparée d'une grande partie des substances qui l'accompagnent dans les extraits aqueux.

En 1926, Jansen et Donath réussirent à extraire de leur « terre activée », obtenue à partir des polissures de riz, un produit cristallisé de formule $C_6H_{10}N_2O$, produit actif à la dose de 0 milligr. 009.

En décembre 1931, Windaus, aidé de ses collaborateurs, en partant d'une « terre activée » préparée avec de la levure de bière, obtint, après précipitation de la vitamine par le chlorure d'or, puis

par l'acide picrolonique en solution aqueuse, un produit cristallisé, capable de guérir la polynévrite expérimentale du pigeon à la dose de 0 milligr. 0024.

Ils établissent la formule brute de cette substance qu'ils considèrent comme le chlorhydrate de Vitamine B1 et mettent en évidence la présence du soufre dans la molécule.

Les recherches de Williams, Windaus, Kimmersley, Peters, Bayer, Kühn, Ondersay et Westphal ne tardèrent pas à déterminer la constitution clinique de la Vitamine B1 cristallisée.

La Vitamine B1 a la formule brute $C_{12}H_{17}OSCl$.

La molécule est constituée par un cycle hexagonal doublement azoté : cycle pyrimidique, et un cycle pentagonal, soufre et azote, dérivé du thiazol, les deux cycles étant reliés par un groupement CH_2 .

La Vitamine B1 fournit, par fixation d'un Hcl sur sa fonction aminée, un chlorhydrate bien cristallisé, bien soluble dans l'eau et à partir duquel sont préparées les solutions préparées en thérapeutique.

L'oxydation prudente de la Vitamine B1 donne naissance à une substance colorante jaune à fluorescence bleue intense qu'on a appelé chinochrones.

Quelques-unes de ces substances sont encore douées d'une certaine activité vitaminique.

D'autres, comme le thiochrone obtenu par oxydation à l'aide du ferricyanure de K, sont complètement dénués d'activité.

B. ETALONNAGE ET SOURCES

DE LA VITAMINE B1.

On utilise, pour le dosage biologique de la Vitamine B1, différents tests : test curatif sur le rat, test de croissance, test de bradycardie.

Sampson a fixé une valeur de 2y avec le test curatif du rat; Harris et Long 2y9 avec le test de la bradycardie.

M^{me} Raudoin signale que, vraisemblablement, le chlorhydrate synthétique pur de Vitamine B1 sera choisi comme étalon international à la prochaine conférence internationale sur la standardisation des vitamines et que le poids de 3y1 pourra être proposé comme unité internationale.

Nous empruntons d'ailleurs aux tables de M^{me} L. Raudouin et Simonnet quelques valeurs sur la teneur des aliments en Vitamine B1.

*Teneur des aliments en Vitamines B1 exprimées
en unités internationales p. 100 d'aliments frais*

Extrait de levure	7.500	Carpe	60
Levure de bière		Choux de Bru-	
fraîche	7.200	xelles	60
Germe de blé		Epinard frais...	55
(embryon) ..	1.050	Raisin frais.....	52
Levure indus-		Champignon	50
trielle sèche..	600	Cresson	51
Porc	300	Banane	50
Son de blé.....	200	Orange	48
Noisette	200	Morue fraîche..	40
Lentille. Pois sec	150	Oignon	40
Noix	150	Poireau	40
Haricot en grains	120	Artichaut	40
Huître	100	Chou (vert et	
Pois ordinaire		blancs)	40
cru	100	Pommes de terre	40
Laitue.		Tomate	40
Châtaigne	90	Prune fraîche..	40
Pain complet...	85	Pomme, poire..	30
Œuf de poule..	85	Sardine à l'huile	30
Cœur	64	Lait de vache...	20
Bœuf	60	pain blanc.....	16
Mouton	60	Lait de femme..	7
Carotte	60		

Nous voyons que la source la plus riche en Vitamines B1 est constituée par : levures, germes, cuticules, amandes, d'une part, et, d'autre part, par le porc et le foie surtout; par contre, les laits, les graines décortiquées, les farines blutées, le pain blanc, les pâtes sont pauvres en Vitamines B1.

C. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

DE LA VITAMINE B1.

La Vitamine B1 ou antinévritique, sans être aussi fragile que la Vitamine antiscorbutique, possède néanmoins un caractère d'instabilité que ne présentent pas les autres vitamines.

La vitamine antinévritique est, en effet, assez facilement oxydable, elle est détruite dans certaines conditions par la chaleur humide ou sèche; les alcools dilués et même les carbonates alcalins, toutes propriétés qui permettent de la rapprocher dans une certaine mesure de la vitamine antiscorbutique.

La Vitamine B1 est détruite par la lumière monochromatique du mercure. Le point isoélectrique se trouve aux environs de $\text{pH}=9,2$.

La Vitamine B1 est dialysable.

Elle est hydrosoluble; elle est soluble également dans l'alcool méthylique et l'alcool éthylique à 70°; elle est insoluble dans l'éther, le chloroforme, le benzène. Elle est précipitée par l'acide phosphotungstique, par l'acide picrolonique en solution aqueuse, par le chlorure d'or en solution chlorhydrique.

D. DONNEES PHYSIOLOGIQUES.

On a maintes fois décrit la symptomatologie de la polynévrite ovaire par avitaminose B1; ce qu'il faut souligner c'est la marche des symptômes d'abord digestifs puis neuromusculaires. La paralysie progressive du pharynx et du jabot, l'anorexie précèdent toujours la polynévrite. La tachycardie, l'hypertension, l'asthénie, la somnolence traduisent parallèlement le déséquilibre nerveux profond dont l'animal est atteint.

VITAMINES B' ET TUBE DIGESTIF

Lesné et Clément ont observé une atonie plus ou moins marquée du tube digestif à des examens radiologiques pratiqués chez le pigeon, la poule, le rat.

Cette atonie disparaissant après injection de Vitamine B₁, Eddy a trouvé, chez des animaux carencés, des intestins amincis, distendus, délicats, friables. La musculature intestinale est dans de nombreuses régions atrophiées et dégénérées.

Barkin, opérant sur des chiens et des chats carencés en Vitamine B₁, a remarqué la diminution de la sécrétion des glandes de l'estomac sollicité par certains stimuli et le retour de la sécrétion par l'administration de la levure.

B. VITAMINE B₁ ET CŒUR.

La Vitamine B₁ n'a aucune action sur le cœur normal; elle n'agit que sur le cœur des carencés.

Elle détermine, chez le rat, une tradycardie que Buch et Harris ont utilisée comme test dans le dosage physiologique des aliments riches en Vitamine B₁, mais il s'agit là d'un cas d'espèce, et ce phénomène ne se retrouve pas chez les autres animaux.

La dilatation du cœur et surtout du cœur droit est une réaction plus générale.

On sait que l'œdème cardiaque est le trait caractéristique du cœur béribérique qu'il serait erroné d'assimiler à une hypertrophie fonctionnelle puisque le muscle cardiaque, simplement œdématisé peut

reprendre son volume normal très rapidement grâce au traitement par la Vitamine B₁.

Pour Toullu et Riou, cette rétention aqueuse n'est qu'un phénomène secondaire au déséquilibre biochimique engendré par l'accumulation des déchets glucidiques.

La Vitamine B₁, qui agit sur le béribérique d'une façon spectaculaire, débloque instantanément la fibre musculaire, qui, recevant son aliment normal, retrouve son fonctionnement.

VITAMINE B' ET SYSTEME NERVEUX

Le système nerveux est atteint très précocement dans l'avitaminose B₁. MM. Mauriquaud et Edel ont montré qu'on peut, par l'épreuve de la chronaxie biauriculaire, déceler l'état de carence longtemps avant l'apparition de symptômes polynévritiques.

On est en droit de penser que l'ensemble du système nerveux est tributaire de l'action trophique de la Vitamine B₁.

Des recherches hispatopathologiques ont été entreprises depuis longtemps à ce sujet.

Eykmann avait noté, en 1889, des lésions des nerfs périphériques, surtout des modifications de la myéline.

Depuis, Lhermitte remarqua l'analogie des lésions par avitaminose du cortex cérébral et celles de la psychose polynévritique d'origine alcoolique.

En 1934, J. Bertrand, Libés et M^{me} Raudouin ont noté, chez des pigeons gavés qui avaient pris un repos artificiel strictement privé de Vitamine B₁ : la prédominance des lésions des nerfs périphériques atteignent soit la gaine amyéline, soit le cylindraxe.

Les lésions prédominent dans les parties distales.

Le trouble métabolique est révélé par l'absence de lipides.

Dans l'axe cérébro-spinal, on note l'existence d'un engorgement vasculaire, une infiltration de cellules basophiles dans les plexus et les ganglions.

La guérison clinique par ingestion de Vitamine B₁ n'est pas accompagné d'une régénération anatomique. Cependant les cellules mésodermiques réapparaissent, la phagocytose s'accroît, la gaine de Schwann prolifère, les amas de liquides se reconstituent. On peut donc invoquer une action rapide de la Vitamine B₁ sur les troubles métaboliques réversibles qui marquent les premiers stades de la polynévrite.

Les lésions du béribéri humain sont superposables aux lésions expérimentales : altération de la

myéline, imprégnation leucocytaire des gaines de Schwann reproduisant la névrite segmentaire péri-axile.

Dans les cas graves, le pneumogastrique est souvent atteint.

ACTION DE LA VITAMINE B₁ SUR LE MÉTABOLISME DES GLUCIDES

En 1924, M^{me} L. Raudouin et H. Simonnet ont prouvé que la grandeur du besoin en Vitamine B₁ n'est pas fixe, absolue, qu'elle ne dépend pas de l'animal lui-même, mais qu'elle est relative et en rapport direct avec les degrés d'utilisation digestive des glucides d'une ration, c'est-à-dire en rapport avec la quantité de sucre pénétrant chaque jour dans l'économie.

Ils ont mis en évidence les faits suivants :

1° Les crises de polynévrites sont d'autant plus précoces que la proportion de glucides digérés puis absorbés est plus grande;

2° Plus la ration renferme de glucides digestibles, plus elle doit contenir de Vitamine B₁ pour être satisfaisante; il existe donc une relation très nette entre l'utilisation par l'organisme de glucides

digérés et la quantité de Vitamine B₁ dans les rations.

On peut donc émettre l'hypothèse que l'énergie potentielle contenue dans les glucides alimentaires ne peut être utilisée par les cellules que si le régime apporte en même temps à l'économie une certaine proportion de Vitamine B₁.

A ce propos, la clinique d'ailleurs est venue confirmer l'expérimentation.

Stepp et Schröder ont cité le cas, d'ailleurs exceptionnel d'un homme de 36 ans, qui ne pouvait réfréner un goût immodéré du sucre et qui présentait les symptômes d'une avitaminose alimentaire.

Ce saccharomane n'absorbait pas moins de 500 kilos de sucre par an, les doses journalières variant entre 1 à 3 livres par jour. Quelques injections intra-veineuses d'une solution de Vitamine B₁ cristallisée guérèrent rapidement ce curieux malade en provoquant une importante diurèse.

Chez les animaux carencés, la teneur du foie en glycogène est augmentée. (Abderhalden.)

Cette surcharge glycogénique traduit un trouble de stase régressive.

Les tissus des organes riches en glucide : muscle, cerveau, reins, glandes, sont surchargés de substances intermédiaires qui, chez les sujets normaux,

sont immédiatement brûlés ou resynthétisés en glycogène.

Bien que les sucres ne puissent être considérés comme des substances toxiques, l'organisme soumis à un régime avitaminé hypersucré, est mis en état d'auto-intoxication, et celui-ci provoque très vite les symptômes de polynévrite.

L'auto-intoxication varie suivant les sucres.

Les monosaccharides (glucose, lévulose, galactose), dont l'assimilation est immédiate, sont les plus nocifs; les dissacharides (maltose, lactose, saccharose) le sont un peu moins; les polysaccharides, dont les prototypes sont l'amidon et la cellulose, sont les moins toxiques.

MODE D'ACTION DE LA VITAMINE B₁ DANS LE METABOLISME HYDROCARBONE

On s'est efforcé de préciser le processus chimique suivant lequel les substances de dégradation, et parmi celles-ci l'acide pyruvique, sont décarboxylés. Des essais ont été faits *in vitro* sur différents tissus. Peters et Vestenbruck ont pu s'assurer que la Vitamine B₁ agit bien comme un véritable catalyseur rétablissant la fonction respiratoire du tissu nerveux diminuée par la dextrose ou les lactates.

D'après Lohmann et Schuster, cette action catalytique s'effectuerait par phosphorylation de la Vitamine B₁, c'est-à-dire par l'intermédiaire d'un ester pyrophosphorique de la vitamine. Ce coferment a d'ailleurs été isolé par certains auteurs à partir de la levure. Euler et Vestus ont obtenu cette co-carboxylose par synthèse.

D'après Lipmann, la Vitamine B₁ serait le ferment oxydo-réducteur intervenant dans la transformation de l'acide pyruvique en acide acétique.

On ne peut cependant pas affirmer qu'il n'existe pas d'autres ferments intervenant dans la décarboxylation.

MÉTABOLISME DE L'EAU ET DES CHLORURES

Il est difficile de préciser le mécanisme dans la formation des œdèmes dans le béribéri.

On sait que ceux-ci, dans la forme aiguë, dites humides atteignent le plus souvent les membres inférieurs, mais qu'un véritable anasarque béribérique peut s'observer. L'autopsie révèle enfin l'existence d'épanchements séreux dans les plèvres, le péricarde et le péritoine.

On peut affirmer que l'infiltration des tissus est sous la dépendance du régime, ce dernier pouvant

faire disparaître très vite toute manifestation œdémateuse.

Des théories variées ont été formées qui mettent en cause les troubles cardiaques et circulatoires, une altération des capillaires, la baisse de la pression osmotique du sérum, les troubles de l'équilibre minéral, les troubles de l'équilibre acide-base, les variations pH, les troubles du métabolisme lipido-protidique. Ce sont la presque totalité des facteurs intervenant dans le processus des troubles métaboliques de l'eau : ce qui est certain c'est que la rétention de l'eau et des chlorures n'est pas due à une diminution de la perméabilité rénale pour les chlorures, aucun symptôme de néphrite n'étant observé.

Williams admet les causes envisagées ci-dessus, sans attribuer à l'une d'elles une action prédominante.

L'action extrêmement rapide des injections parentérales de la Vitamine B' ne saurait agir en réparant les lésions de l'appareil circulatoire. Elle implique pour les tissus une faculté de réversibilité très souple, et il semble qu'on puisse incriminer une action physico-chimique modifiant la perméabilité cellulaire.

Déjà, en 1929, Mœbius avait entrevu une action de cet ordre. C'est actuellement l'opinion de MM. Toullec et Riou qui interprètent le déblocage rapide des tissus œdématisés comme un retour brusque à la régulation du métabolisme glucidique. L'accumulation dans les tissus de substance de dégradation pourrait être à la base de la rétention aqueuse.

MÉTABOLISME DES LIPIDES ET PROTIDES

Il semble que les graisses ont une action d'épargne à l'égard de la Vitamine B₁.

Westenbrinck a remarqué chez les pigeons, recevant un régime sans glucides et riche en lipides, une résistance prolongée à l'avitaminose B₁.

L. Raudouin estime qu'un régime sans glucides n'exige que le 1/10^e de la dose de Vitamine B' nécessaire au régime comportant 66 % de glucides.

Ces faits trouvent d'ailleurs leur confirmation diététique dans les habitudes alimentaires des peuples de l'extrême Nord qui équilibrent leur régime faiblement vitaminé avec une proportion très élevée de graisse et d'albumine.

ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE ET POSOLOGIE

Les doses employées chez l'homme varient entre 2 et 25 mgr. en moyenne, mais elles peuvent être très largement augmentées et sont très peu toxiques.

En effet, chez la souris, il faut atteindre 125 mgr. par kilo de poids, et chez le chien 350 mgr. pour provoquer par voie intra-veineuse des phénomènes toxiques. D'autre part, l'administration répétée de hautes doses chez l'animal (50 mgr. par kilo de poids pendant 25 jours) ne donne lieu à aucun trouble des fonctions vitales; enfin, chez le singe, on a pu donner jusqu'à 1 gr. par kilogramme de poids pendant trois semaines, sans observer de lésions du système nerveux central. Si l'on a pu donner jusqu'à 130 mgr. par jour à l'homme sans aucun phénomène d'intolérance, on s'aperçoit facilement que la VitamineB₁ est un médicament extrêmement maniable; en effet, en dehors de la voie sous-cutanée et intra-musculaire, communément employées, divers auteurs ont eu recours à la voie intra-veineuse ou même intra-rachidienne. Cette façon de procéder permet d'obtenir des résultats très rapides, même dans les cas où les injections sous-cutanées n'ont pas donné les résultats voulus.

L'élimination est très rapide, elle atteint son maximum 4 à 8 heures après, et la quantité éliminée est d'autant plus faible que la dose administrée (par voie buccale) est forte, déduction des quantités contenues dans l'urine normale (qui est, selon Jansen, de 110 à 520 gr. par 24 heures) chez

l'homme normal. On retrouve après avoir administré :

1 mgr.	14,8 p. 1.000
5 mgr.	8 p. 1.000
20 mgr.	3,4 p. 100
40 mgr.	2,2 p. 1.000

On peut d'ailleurs doser la Vitamine B₁ dans les urines par la méthode de Jansen qui utilise l'oxydation de la Vitamine B₁ et sa transformation le thiochrome, substance à fluorescence bleue.

Une solution standard de thiochrone constituera l'étalon colorimétrique.

LE BÉRIBÉRI

Le béribéri a été et demeure la base clinique de toute étude sur les maladies justiciables de la Vitamine B₁.

Suivant les régions, les régimes et les races, il offre une symptomatologie des plus complexes.

Rappelons brièvement comment évolue le béribéri.

Les formes frustes ne se révèlent que par l'asthénie, la fatigabilité et l'arythmie.

Il existe une forme cardiaque isolée qui frappe durement les coolies.

Les formes graves sont classées en béribéri sec et béribéri humide.

Le béribéri évolue comme une affectation nerveuse chronique avec troubles psychiques (amnésie, angoisses), algies diverses, atrophie musculaire des membres, zones d'hypoesthésie ou d'anesthésie cutanée.

Le béribéri humide est caractérisé par les œdèmes et les troubles nerveux périphériques.

L'œdème cardiaque et les troubles fonctionnels qu'il engendre donnent souvent le tableau clinique et les accidents cardiaques sont particulièrement graves.

Ces formes diverses sont toujours plus ou moins marquées par des troubles digestifs : embarras gastrique, anorexie, constipation, météorisme abdominal, liés aux fermentations acides gastro-intestinales.

Les travaux modernes de Klotz, Toullec et Riou ont montré que le béribéri est bien une maladie déclenchée par un déséquilibre alimentaire.

La thérapeutique fournit un argument de grande valeur. L'administration de B₁ cristallisé constitue une pierre de touche.

Le gros cœur béribérique, suivant l'expression d'Aalsmes et Wenckebach, fond comme un glaçon

au soleil sous l'action de la Vitamine B₁, et Toullec et Riou ont présenté, au Congrès de Marseille, un très beau rapport qui rend compte des résultats capables d'entraîner la conviction :

« Dans les cas marqués où les malades se présentent à l'hôpital avec l'état impressionnant d'une véritable asystolie béribérique, une injection intraveineuse d'un cgr. de Vitamine B₁ amène une amélioration stupéfiante et spectaculaire. La Vitamine B₁ est la digitale du béribérique. »

II. APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

DE LA VITAMINE B₁

Les premiers essais furent tentés sur les polynévrites alcooliques et les effets favorables ont très rapidement conduit à faire l'épreuve de la Vitamine B₁ dans tous les troubles pathologiques superposables à ceux du béribéri : troubles nerveux et articulaires, cardiaques, œdèmes, troubles gastro-hépto-intestinaux, diabète.

AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX

Les affections des nerfs sensitifs constituent l'indication majeure de la Vitamine B₁ et de nombreuses références cliniques permettent de ranger maintenant la Vitamine B₁ parmi les médicaments anti-névralgiques.

1° Les sciaticques banales ont été traitées mainte fois par la Vitamine B₁ et ont fourni un grand nombre d'améliorations notables ou de guérisons, ainsi Kuhnau, Schröder et Wolf, sur 21 cas de sciaticque, n'ont enregistré que 2 échecs. Kriegel rapporte 10 cas traités avec succès. Hofer von Lobenstein 2 cas.

Stephenson, sur 18 cas de sciaticque, en enregistre 12 très améliorés ou guéris; Coste et Metzger enregistrent d'excellents résultats dans 6 cas sur 10 traités. Sliosberg a traité avec un bon résultat 2 cas de sciaticque, dont 1 chez une femme de 72 ans.

2° La névralgie crurale a été également traitée par la Vitamine B₁ et des résultats furent rapportés par Hesse, 4 cas; Sliosberg, dès 1937, rapporte le cas d'un malade âgé de 60 ans et atteint de névralgie crurale depuis deux mois et guéri à la sixième injection de Vitamine B₁; depuis cette époque, dans deux cas semblables, il a obtenu le même bon résultat.

3° Kriegel rapporte 15 cas de plexite scapulo-humérale guéris par la thiamine.

Sliosberg rapporte 3 cas semblables :

Le premier chez une femme de 60 ans, accusant des douleurs au niveau du bras droit depuis trente-quatre ans.

Le deuxième, chez une diabétique, qui a également été débarrassée de ses algies par quelques injections de Vitamine B₁.

La troisième souffrait de fourmillement des doigts et a vu ces sensations disparaître au bout de 10 injections intra-veineuses de Vitamine B₁.

4° Parmi les autres localisations des algies, divers auteurs ont signalé des guérisons rapides de *névralgies occipitale et intercostale*. Sliosberg a pu obtenir un soulagement rapide dans 3 cas de névralgie intercostale et 2 cas de névralgie occipitale et torticollis.

5° La *névralgie faciale* a fourni un certain nombre de résultats encourageants aux auteurs qui l'ont traitée par la Vitamine B₁; ainsi Bœhm a pu améliorer 3 cas dès la quatrième injection et un quatrième au bout de 30 injections de Vitamine B₁.

Sliosberg et Naar rapportent un cas de névralgie d'une branche du trijumeau persistant depuis deux ans et guéri après 8 injections de Vitamine B₁.

6° La *névralgie post-postérieure*.

Masquin a rapporté à la Société de Neurologie le cas d'une malade présentant un zona intercostal très douloureux guéri après la huitième injection de Vitamine B₁.

Slisberg a traité 3 cas de névralgie zonateuse, dont 1 chez une femme de 70 ans; dans tous ces cas, dès la première injection les malades signalent un soulagement, et la disparition totale des douleurs a été obtenue au maximum après 5 centigrammes de Vitamine B₁.

Meteldi a rapporté 6 cas de douleurs fugurantes du tabes nettement améliorées par la Vitamine B₁, confirmant les constatations plus anciennes de Neumann.

7° Slisberg, en 1938, obtint des résultats très favorables dans les algies des amputés.

Cependant on connaît l'acuité de cette douleur et le caractère rebelle à tout traitement médico-chirurgical.

Sur plus de 100 cas d'amputés souffrant depuis un laps de temps variable entre 5 et 25 ans, les injections sous-cutanées de Vitamine B₁ ont amené une sédation rapide et très marquée des phénomènes algiques. Bien plus, les phénomènes dit réflexes, si fréquents et se manifestant soit par des douleurs siégeant à distance du moignon, soit par des troubles de l'état général et notamment de l'appareil circulatoire, s'amendent rapidement sous l'effet de ce traitement, et l'on assiste à une transformation complète du sujet.

Slisberg, sur 74 cas, rapporte : 11 améliorations totales, 39 améliorations très marquées, 10 cas améliorations très moyennes, 7 cas amélioration très légère, 7 échecs.

Il signale qu'en plus de l'effet antalgique, on observe, sous l'influence du traitement, un réchauffement du moignon et la disparition de la cyanose.

Cet effet antalgique se manifesterait entre la première et la deuxième injection (21 cas sur 67) ou entre la troisième et la cinquième (25 cas).

Il a également observé qu'une injection intraveineuse permet souvent de couper net une crise paroxystique ou douloureuse accompagnée d'épilepsie du moignon et permet ainsi d'éviter une injection de morphine.

2° POLYNÉVRITES ALCOOLIQUES

La connaissance de la pathogénie du bérubéri devait modifier complètement nos conceptions sur l'éthylisme chronique. A la notion d'intoxication devait se substituer progressivement la notion de déséquilibre alimentaire et d'avitaminose. Il paraît juste d'attribuer la priorité de cette idée à Shattuck (1929). En 1933, Minol, Strauss et Cobb remarquaient déjà la fréquence relative des symptômes pellagroïdes chez les alcooliques atteints de poly-

névrites. Une expérience démonstrative était réalisée par Strauss en 1935 : dix polynévritiques hospitalisés, autorisés à absorber leur dose quotidienne de whisky (soit 500 cm³ à 1 litre), reçurent un traitement vitaminique intensif en même temps qu'une diététique correctrice (90 gr. de levure de brasseur + 10 cm³ d'une solution concentrée de Vitamine B₁ + 10 cm³ d'extrait hépatique). Or, malgré le maintien d'une ration élevée d'alcool, les malades virent leur polynévrite disparaître en une à dix semaines.

POLYNEVRITES DIVERSES

En dehors des polynévrites alcooliques, on a traité avec succès des polynévrites d'origines diverses : diabétiques, gravidiques, toxiques.

MM. Rathery et P. Klotz ont récemment rapporté l'observation d'un diabétique atteint d'une polynévrite à forme pseudo-tabétique, qui fut nettement améliorée par la Vitamine B₁ (voie sous-cutanée et buccale) ; les troubles de la glyco-régulation régressèrent en même temps que les symptômes nerveux.

Au cours de la grossesse, on sait combien sont fréquents les troubles nerveux, la Vitamino-thérapie B₁ apporte des effets favorables.

La femme gravide, ainsi que la nourrice, exigent un apport de Vitamine B quatre ou cinq fois plus grand qu'en dehors de ces états physiologiques.

Les polynévrites toxiques et parmi celles-ci, les polynévrites arsénicale, barbiturique, thallique et sulfamidique sont également améliorées.

L'expérimentation entreprise dans les polynévrites diphtériques n'apporte que des éléments contradictoires.

Par contre, divers auteurs ont signalé les résultats favorables dans la lèpre nerveuse.

AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

L'action de la Vitamine B₁ sur les affections des nerfs périphériques légitimait la vitaminothérapie des affections médullaires : myélite, complications neurologiques de la maladie de Biermer, sclérose en plaqués.

Si les résultats sont inconstants, certaines observations doivent cependant inciter à tenter la vitaminothérapie B₁ dans un groupe d'affections où le thérapeute est souvent désarmé.

Neumann, puis Sciclounoff et Broccard ont obtenu des guérisons dans plusieurs cas de radiculomyélite.

La sclérose en plaques, la sclérose latérale amyotrophique, le tabès dépassent le cadre des possibilités d'action de la Vitamine B₁. Les résultats négatifs ne sont pas pour surprendre et on ne saurait améliorer par ce moyen des troubles consécutifs à des scléroses ou à des lésions ayant détruit certaines parties du névraxe.

Le syndrome neuro-anémique ou maladie de Biermer présente certains symptômes nerveux analogues à ceux des avitaminoses expérimentales.

En utilisant la Vitamine B₁ en injections parentérales Bickel, Bergel, Lash, puis M. R. Massière et en même temps N. Zettel ont obtenu la régression des manifestations nerveuses.

Le cas publié par Massière montre que l'association des extraits hépatiques et de la Vitamine B₁ en injections triomphe à la fois de l'anémie et des troubles neuro-anémiques dont on ne peut encore expliquer l'interdépendance.

Zettel apporte 4 cas de syndromes neuro-anémiques guéris par la Vitamine B₁.

Martimor a administré par voie intra-rachidienne la vitamine B₁ dans le traitement d'un syndrome de Korsakoff.

Un traitement de longue haleine modifie l'état mental.

Friedmann, grâce aux injections intra-rachidiennes de Vitamine B₁, cite 2 succès, les malades purent marcher après quatre mois de traitement.

B. VITAMINE B₁ ET AFFECTIONS

CARDIO-VASCULAIRES.

Bukel a écrit : « Les vitamines sont nécessaires au bon fonctionnement du myocarde et notre alimentation de civilisés en manque; notre régime nous assure les doses minima, mais nous souffrons d'hypovitaminose. »

La carence profonde en Vitamine B₁ peut déclencher des troubles cardiaques graves.

La Vitamine B₁ réduit rapidement la myocardite bériberique, de même la myocardite éthylique, dont les travaux modernes ont montré sa liaison à l'avitaminose B₁.

Bickel souligne l'amélioration rapide obtenue sur les œdèmes, le gros cœur, la tachychardie, le bruit de galop.

Dans une étude minutieuse des troubles cardiaques du bériberi, Zadoc Kahn aborde le problème délicat du processus intime des troubles et, faisant

la part des glandes endocrines (thyroïde et hypophyse), admet l'effet direct de l'acide pyruvique.

L'auteur pense qu'en clinique l'avitaminose B₁ doit être prise en considération chez certains malades cardio-rénaux ou atteints de tachychardie.

Jones et Sures, en administrant la Vitamine B₁ à une trentaine de cardio-vasculaires, ont noté une amélioration de la respiration, du pouls et de la pression sanguine.

J. Gessler (de Boston) et Sonia Weiss admettent l'existence de syndromes digestifs et circulatoires dus à l'avitaminose B₁.

A la base de ces troubles, ces auteurs incriminent une modification de la fibre myocardique, une dilatation des artérioles, une instabilité du système neuro-végétatif avec diminution du tonus vagal.

Les malades sont porteurs d'œdèmes (le plus souvent aux membres inférieurs) fatigués et dyspnéiques; ils accusent des palpitations. A l'examen, on trouve de la tachycardie. Le pouls est fort, la matité cardiaque est augmentée; on note des anomalies de l'électrocardiogramme (inversion de T, prolongement de l'espace Q.T).

L'insuffisance cardiaque est à la fois droite et gauche. Dans le sang, on peut déceler l'augmentation des composés glucidiques non décarboxyles.

Si l'on interroge ces malades, on apprend qu'il s'agit le plus souvent d'alcooliques invétérés, qui ne mangent presque plus; de vomisseurs et de diarrhéiques.

La digitale, les diurétiques mercuriels demeurent sans action sur ces malades, comme ils le sont chez les béribériques. Par contre, les doses élevées de Vitamine B₁ (50 à 100 mgr. le premier jour, puis 10 à 50 mgr. les jours suivants) amènent un changement brusque de leur état. La dyspnée disparaît, le pouls se normalise, les œdèmes fondent en même temps que la diurèse se rétablit, le cœur diminue de volume.

Chez l'alcoolique atteint de troubles cardiaques, la Vitamine B₁ possède une action quasi spécifique.

Bickel a noté chez la femme enceinte des troubles cardiaques fonctionnels qui dépendraient de la carence et que la Vitamine B₁ peut faire disparaître.

Au nombre des affections vasculaires améliorées par la Vitamine B₁, il faut citer enfin les artérites sténosantes (Pistrowski). L'amélioration subjective des douleurs, l'arrêt de l'évolution justifient l'emploi de cette thérapeutique adjuvante. Bickel émet l'hypothèse que la Vitamine B₁ agit sur les centres céphaliques dont dépendent la tonicité et le trophisme vasculaire.

B. ACTION DIURÉTIQUE DE LA VITAMINE B₁.

ACTION SUR LES ŒDÈMES.

L'action diurétique de la Vitamine B₁ a souvent été constatée au cours de traitements antibériberiques.

Cette action diurétique n'est certainement pas due à une propriété élective de la Vitamine B₁. Elle ne s'exerce que dans le cas où le métabolisme de l'eau et de chlorures est ralenti soit par la présence dans les tissus d'acide pyruvique, soit par le déséquilibre sympathique créé par la carence. La diurèse peut être déclenchée par la Vitamine B₁ chez les bériberiques, chez les éthyliques ou les malades qui sont mal équilibrés au point de vue alimentaire. Cette diurèse peut quelquefois se manifester comme une crise libératrice ainsi que l'ont signalé Stepp et Schrœck, Cordonnier qui cite le cas d'un éthylique oligurique ayant émis 2 litres d'urine par jour dès l'institution d'un traitement parentéral par la Vitamine B₁.

Fioro a remarqué que la diurèse survenait fréquemment dans les cinq premières heures, et qu'elle pouvait être inhibée par les bériberiques, ce qui impliquerait une action stimulante de la B₁ sur le centre nerveux de la diurèse.

CONCLUSIONS

La Vitamine B₁ est un ferment indispensable au trophisme de notre système nerveux, de nos muscles et de nos glandes.

Il semble qu'elle agit par une stimulation des oxydations au sein des centres nerveux et du système neuro-végétatif.

Les phénomènes les mieux connus sont actuellement les troubles du métabolisme glucidique et la non-combustion d'un déchet : l'acide pyruvique.

Le déséquilibre alimentaire est en quelque sorte le pivot de l'avitaminose B₁, et celle-ci se trouve réalisée plutôt par une variation du rapport glucides-Vitamine B₁, que par l'absence de vitamine; et avec M^{me} L. Raudouin et H. Simonnet on peut émettre l'hypothèse que l'énergie potentielle contenue dans les glucides alimentaires ne peut être

utilisée par les cellules que si le régime apporte en même temps à l'économie une certaine proportion de Vitamine B₁.

La Vitamine B₁ ou Chlorhydrate de thiamine est une médication très peu toxique et extrêmement maniable et peut s'administrer par les voies buccale, intra-veineuses et même intra-rachidienne.

1° C'est un antalgique de premier plan et en dehors de toute notion de carence, il a été enregistré des succès éclatants dans les névralgies de toute nature et de toute localisation.

La littérature mondiale a rapporté, ces dernières années, un grand nombre d'améliorations notables ou de guérisons, ainsi :

Schroder et Wolf, Coste et Metzger dans les sciatiques banales;

Hesse et Sliosberg dans la névralgie crurale;

Kriegel dans les plexites scapulo-humérales;

Bohm dans la névralgie faciale;

Masquin dans le zona intercostal;

Meteldi dans les douleurs fulgurantes du tabès;

Sliosberg dans les algies des amputés.

2° L'analogie de la polynévrite béribérique et les diverses polynévrites endogènes ou exogènes ont incité à appliquer à ces derniers la vitaminothérapie B₁ qui s'y est montrée particulièrement efficace.

On ne compte plus les observations de polynévrites alcooliques améliorées par la Vitamine B₁.

Les statistiques de Klotz, Williams et Wattermann, Martinor entre autres, apportent des faits cliniques indiscutables.

D'ailleurs, les travaux de MM. Villaret, J. Bezangon, P. Klotz ont permis de substituer à la notion d'intoxication alcoolique la notion de déséquilibre alimentaire et d'avitaminose.

b) De même on a obtenu des résultats favorables dans les polynévrites diabétique, gravidiques et toxiques et parmi celles-ci les polynévrites arsenicale, thallique, sulfamidique, barbiturique et émétique.

3° Son utilité semble devoir être réservée aux affections nerveuses, atteignant la fibre sensitive.

Cependant Neumann, Seiclounoff et Broccard ont obtenu des guérisons dans plusieurs cas de radiculomyélite.

Massière et Zettel signalent (également) quelques cas de guérison dans la maladie de Bierner ou syndrome neuro-anémique.

Vu : *Le Doyen*,
TIFFENEAU.

Vu : *Le Président de Thèse*,
TANON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Lecoq. — Presse Médicale, n° 15, avril 1933.

Klotz. — Thèse Paris, 1937.

Bull. Gén. de Thérapeutique, t. 118, n° 7.

Læper. — Intoxication et carences alimentaires.
(Masson et C^{ie}, 1938.)

Martimor et Neveu. — Soc. Médico-Chirurgicale, t. I,
n° 2, janvier 1938.

Sliosberg et Svaetmann. — Concours Médical, n°
16, 18 avril 1937.

Sliosberg. — Journal Médical de Paris, 1938, n° 15.

Masquin. — Revue Neurologique, 2 mars 1939,
tome 71, n° 3, p. 314.

Toullec et Rion. — Rapport du 25^e Congrès fran-
çais de Médecine de Marseille, novembre 1938.

M^{me} Raudouin et Milhaud (N. Pierre). — Presse
Médicale, n° 11, 5 février 1936, p. 214.

Massière. — Gazette des Hôpitaux, n° 74, sept. 1937.

Duchesnay. — C. R. Soc. Biol., n° 23, 1938.

Martimor et Cowgil. — The JI Americ. Med. Assoc.
Vol. 110, n° 11-12, mars 1938, pp. 805-812.

Williams. — The JI Amer. Med. Assoc. Vol. 110,
n° 10, 5 mai 1938.

Zettel. — Münch Med. Woch., n° 7, 1938.